

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/000207

International filing date: 26 January 2005 (26.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0005586
Filing date: 29 January 2004 (29.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.**

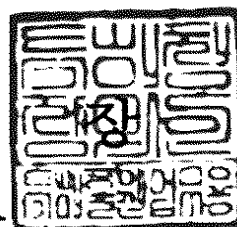
출 원 번 호 : 특허출원 2004년 제 0005586 호
Application Number 10-2004-0005586

출 원 년 월 일 : 2004년 01월 29일
Date of Application JAN 29, 2004

출 원 인 : 학교법인 성균관대학
Applicant(s) SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY

2005 년 2 월 9 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.01.29
【발명의 명칭】	p H 및 온도 민감성 하이드로겔
【발명의 영문명칭】	pH and Temperature Sensitive Hydrogels
【출원인】	
【명칭】	학교법인 성균관대학교
【출원인코드】	2-2000-046202-2
【대리인】	
【성명】	공석균
【대리인코드】	9-2000-000276-4
【포괄위임등록번호】	2003-031924-9
【대리인】	
【성명】	류명현
【대리인코드】	9-1999-000275-8
【포괄위임등록번호】	2003-031921-7
【대리인】	
【성명】	우광제
【대리인코드】	9-2000-000174-3
【포괄위임등록번호】	2003-031922-4
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이 두 성
【성명의 영문표기】	LEE, D00-SUNG
【주민등록번호】	540609-1010611
【우편번호】	440-746
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 성균관대학교
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	심 우 선
【성명의 영문표기】	SHIM, W00-SUN
【주민등록번호】	740222-1390311

【우편번호】	440-746
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 성균관대학교
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	배유한
【성명의 영문표기】	BAE, YOU-HAN
【주민등록번호】	540110-1841515
【주소】	미합중국 84108 유타주, 솔트레이크시티, 315 스위트, 421 와카라 웨 이 유타대학
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	유제선
【성명의 영문표기】	YOU, JE-SUN
【주민등록번호】	780915-1011311
【우편번호】	440-746
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 성균관대학교
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김민상
【성명의 영문표기】	KIM, MIN-SANG
【주민등록번호】	790920-1163028
【우편번호】	440-746
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 성균관대학교
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규 정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 공석균 (인) 대리인 류명현 (인) 대리인 우광제 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	14 면 38,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권 주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	6 항 301,000 원

【합계】	339,000 원
【감면사유】	학교
【감면 후 수수료】	169,500 원
【첨부서류】	1. 고등교육법 제2조에 의한 학교임을 증명하는 서류[설립 인가서 사본{ 추후제출 } 1부]_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 pH 및 온도 민감성 하이드로겔에 관한 것으로, 폴리에틸렌글리콜과 생분해성 고분자의 공중합물을, 카르복실기를 갖는 쉘폰아마이드 유도체와 커플링시켜 얻어지는 2중블록 또는 3중블록 공중합체에 관한 것이다.

본 발명의 공중합체는 온도 뿐만 아니라 pH 민감성을 나타내는 것으로, 기존의 온도 민감성 공중합체의 단점을 보완할 수 있는 외에, 의료용, 약물전달 분야에서 다양한 용도로 활용이 가능하고, 적절한 온도와 pH에서 보다 단단한 형태의 하이드로겔을 형성함으로써, 약물 담지와 방출, 그리고 체내에서의 안정성 문제까지 동시에 해결할 수 있다.

【대표도】

도 1

【색인어】

pH, 온도, 민감성, 하이드로겔, 공중합체, 쉘폰아마이드

【명세서】

【발명의 명칭】

p H 및 온도 민감성 하이드로겔{pH and Temperature Sensitive Hydrogels}

【도면의 간단한 설명】

도1은 본 발명의 실시예의 졸-겔 전이거동을 나타낸 그래프

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<2> 본 발명은 pH 및 온도 민감성 하이드로겔에 관한 것으로, 폴리에틸렌글리콜과 생분해성 고분자의 공중합물을, 카르복실기를 갖는 셀폰아마이드 유도체와 커플링시켜 얻어지는 2중블록 또는 3중블록 공중합체에 관한 것이다.

<3> 본 발명의 공중합체는 온도 뿐만 아니라 pH 민감성을 나타내는 것으로, 기존의 온도 민감성 공중합체의 단점을 보완할 수 있는 외에, 의료용, 약물전달 분야에서 다양한 용도로 활용이 가능하고, 적절한 온도와 pH에서 보다 단단한 형태의 하이드로겔을 형성함으로써, 약물 담지와 방출, 그리고 체내에서의 안정성 문제까지 동시에 해결할 수 있다.

<4> 소수성과 친수성을 동시에 갖는 양친성 고분자는 관심의 대상이 되어 왔다. 특히 온도에 대하여 졸-겔 전이 거동을 보이는 양친성 고분자는, 약물전달체계와 의료

용 분야에서 집중적인 연구가 이루어지고 있고, 그 활용 또한 활발히 이루어지고 있다.

<5> 이 가운데, 폴리에틸렌옥사이드-폴리프로필렌옥사이드로 이루어진 공중합체는 플루로닉(pluronic), 폴록사머(poloxamer)라는 이름으로 현재 활발히 생산되어지고 여러분야에서 이용되어지고 있다.

<6> 그런데, 상기 플루로닉과 폴록사머 계열의 고분자는, 체내에서 분해가 되지 않는 특징 때문에, 의료용으로 사용시 문제점이 나타나기도 하였다. 이 때문에 생분해성 고분자인 폴리락타이드(또는 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤 및 이들의 공중합체)와 폴리에틸렌 글리콜의 공중합체를 이용한 연구가 활발히 이루어졌다.

<7> 미국 특허 제 4,882,168호, 제 4,716,203호 등에서는, 친수성 고분자인 폴리알킬렌글리콜과 폴리글리콜산, 트리메틸렌 카보네이트 등과의 공중합체를 개시하였다.

<8> 또한, 미국 특허 제 4,942,035호에서는 폴리에틸렌글리콜과 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 소수성 폴리펩타이드 또는 폴리아세탈 등과의 블록 공중합물을 약제학적 조성물로 개시하고 있다.

<9> 또한, 미국 특허 제 5,476,909호에서는, 생분해성 A-B-A 형태의 3중블록 공중합체를 기술하고 있는데, 소수성블록(A)은 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드 및 그들의 공중합체로 한정하고 있으며, 친수성블록(B)도 폴리에틸렌글리콜 및 그의 유도체로 한정하고 있다.

<10> 그리고, 미국 특허 제 5,548,035호에서는, 열가소성을 갖는 생분해성 다중 블록 공중합체를 개시하고 있는데, 소수성 블록으로 폴리락타이드, 폴리글리콜산 및 그들의 공중합체, 폴리카프로락톤을 기술하고 있다.

<11> 한편, 대한민국 공개특허공보 제2000-0012970호 (2000.03.06)에서는 쥘폰아마이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자 및 그 제조방법으로서, pH민감성 쥘폰아마이드 유도체 공중합물에 대하여 기술하고 있다.

<12> 상기 기존의 기술들은, 소수성인 생분해성 고분자와 친수성 고분자의 블록 공중합체를 이용하여 온도에 따라서 졸-겔 전이 현상을 보이도록 한 것으로, 이를 이용하여 수용액 상태인 졸 상태에서 체내에 주입되었을 때 겔 상태로 전이함으로써, 체내에서 안정하게 약물을 담지하여 서서히 약물을 방출하는 서방형 약물 전달체로 이용하였다.

<13> 그런데, 온도에 대하여 민감한 졸-겔 전이 현상을 나타낼 경우에, 주사하는 과정에서 체내의 온도와 주사바늘의 온도가 동일하게 되어서, 주사 도중에 주사바늘이 막히는 현상이 나타나는 것으로 알려져 있다.

<14> 또한, 소수성을 나타내는 부분이 PLA, PLGA 또는 PCL 등으로 이루어져 있어서, pH 민감성을 나타낸다고 보고되어 있기는 하지만, 그 정도가 민감하지 못하고, 실질적으로 약물전달 분야에 사용하기에는 적당하지 못했다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 따라서, 본 발명에서는 상기 종래의 문제점을 개선한 것으로, 온도 뿐만 아니라 pH에 민감한 졸-겔 전이 거동을 보임으로써, 체내와 비슷한 pH 7~7.4 부근에서 겔화가 이루어지고, 그 이상에서는 졸화가 되어, 높은 pH에서 용해하여 체내에 주입할 경우, 체내에서 겔을 형성하도록 하여, 실제 약물전달에 이용할 수 있는 새로운 형태의 pH 및 온도 민감성 하이드로겔을 제공하고자 한다.

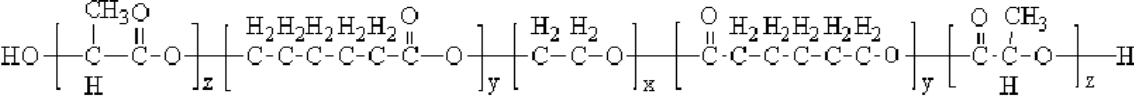
【발명의 구성】

<16> 본 발명은 폴리에틸렌글리콜과 생분해성 고분자의 공중합물 (하기 화학식1) 을, 카르복실기를 갖는 설폰아마이드 유도체 (화학식2) 와 커플링시켜 얻어지는 2중블록 또는 3중블록 공중합체 (화학식3) 를 특징으로 하는 것이다.

<17> 여기서, 상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤 혹은 이들의 공중합체를 포함한다.

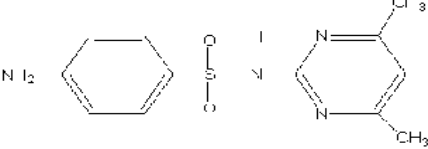
<18> 또한, 상기 설폰아마이드 유도체로는 설파메티졸 (sulfamethisole), 설파메타진 (sulfamethazine), 설파세트아마이드 (sulfasetamide), 설피소미딘 (sulfisomidine), 설파페나졸 (sulfafenasole), 설파메톡사졸 (sulfamethoxasole), 설파다디아진 (sulfadiazine), 설파메톡시다디아진 (sulfamethoxydiazine), 설파메톡시피리다진 (sulfamethoxypyridazine), 설파독신 (sulfadoxine), 설파피리딘 (sulfapyridine), 설파벤즈아마이드 (sulfabenzamide), 설피소кса졸 (sulfisoxazole) 중에서 선택된 설폰아마이드 및 이들의 설폰아마이드 유도체를 들 수 있다.

<19> 【화학식 1】



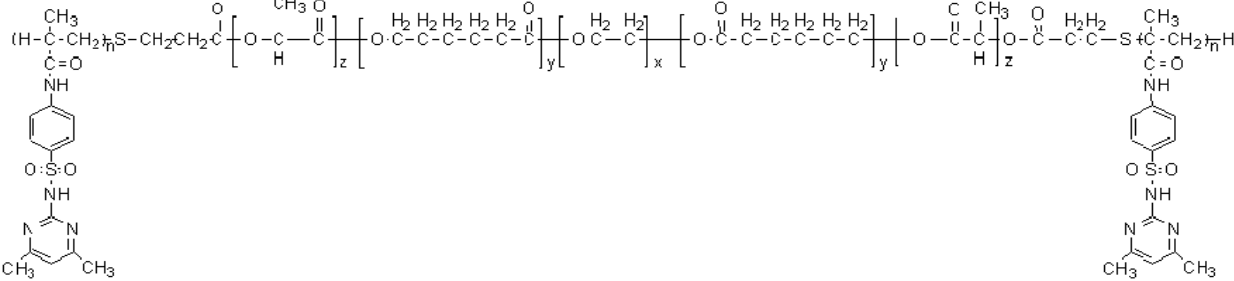
<20> (PCLA-PEG-PCLA 3중블록 공중합체)

<21> 【화학식 2】



<22> (셀파메타진)

<23> 【화학식 3】



<24> (SA-PCLA-PEG-PCLA-SA 3중블록 공중합체)

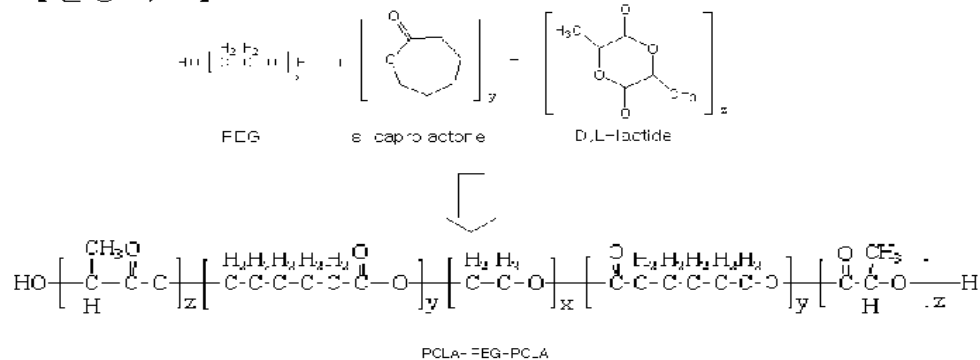
<25> 여기서, 상기 화학식1은 친수성이 폴리에틸렌글리콜이고 소수성이 폴리카프로락톤과 폴리락타이드의 공중합물로 이루어진 3중블록 공중합체를 나타낸다.

<26> 화학식2는 pH 민감성을 위하여 도입된 셀폰아마이드 계열의 하나인 셀파메타진을 나타낸다.

<27> 또한, 화학식3은 온도와 pH 민감성을 나타내도록 제조된 올리고 셀파메타진을 포함하는 3중블록 공중합체를 나타낸다.

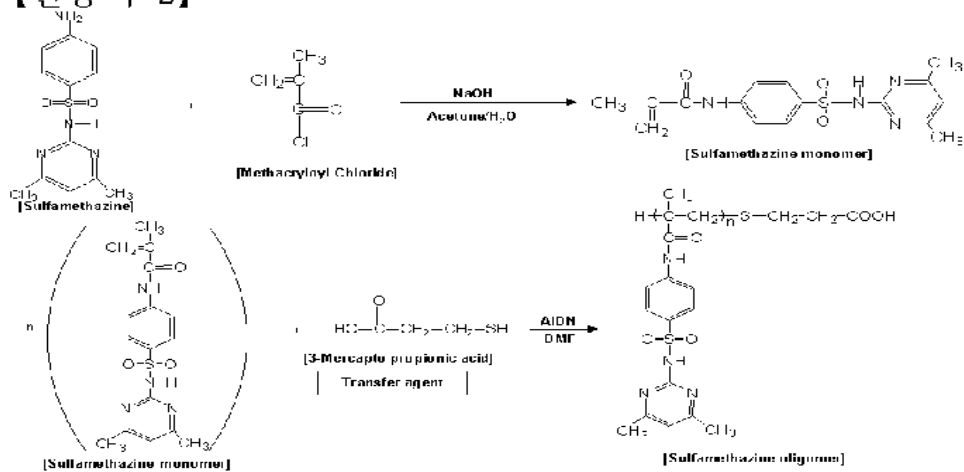
<29> 본 발명에서는 우선 한쪽 말단에 하이드록시기를 갖는 3중블록 공중합체를 제조하기 위해, 개환중합을 이용하여 24시간동안 135°C에서 반응하였다. 옥토산 주석(stannous octoate)를 촉매로 하고, 폴리에틸렌글리콜을 개시제로 하되, 락타이드와 ε-카프로락톤 단량체의 첨가량을 달리하면서 분자량을 조절한다. (하기 반응식1 참조)

<30> 【반응식 1】



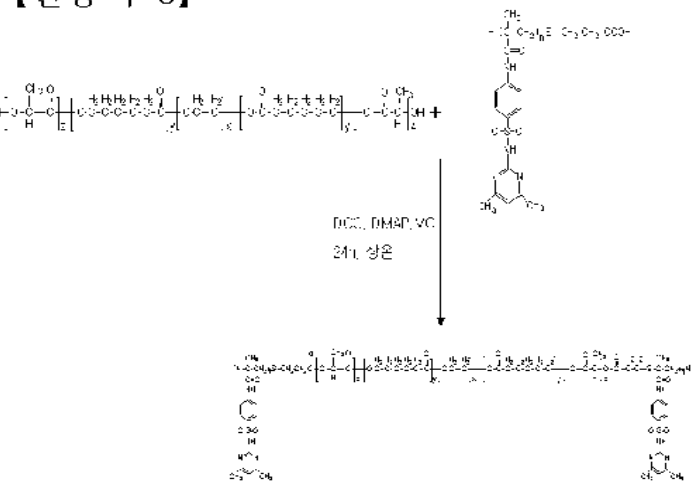
<31> 켈폰아마이드 올리고머를 제조하기 위하여 켈파메타진을 수산화나트륨이 녹아 있는 아세톤/물 공용매에 녹여서, 메타크로일클로라이드를 천천히 떨어뜨려 2중결합을 갖고 있는 켈파메타진 단량체를 얻어냈다. 이렇게 하여 얻어진 켈파메타진 단량체를 올리고머로 제조하기 위하여, DMF 용매 하에서 3-머캅토프로피오닉 액시드와 개시제인 AIBN을 이용하여 질소환경하에서 85°C, 48시간 동안 반응한다. 이렇게 하여 말단기가 카르복시기인 올리고머를 얻어냈다. (하기 반응식2 참조)

<32> 【반응식 2】



<33> 상기 반응식1과 반응식2에서 얻어진 폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤/폴리락타이드 공중합체를 올리고설폰아마이드와 커플링 시키기 위하여, 다이싸이클로헥실카르보다이이미드를 이용하여 온도 및 pH 민감성 공중합체를 제조하였다. (하기 반응식3 참조)

<34> 【반응식 3】



<35> 이와 같은 방법으로 제조되어진 셀파메타진-폴리카프로락톤/락타이드-폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤/락타이드-셀파메타진 3중블록 공중합체는, FT-IR 및 ¹H-NMR 을 이용하여 각각의 작용기들의 도입 및 말단기들의 반응을 확인할 수 있었다.

<36> GPC (Gel Permeation Chromatography) 와 MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight) 를 이용하여, 3중블록 공중합체와 셀파메타진 이 도입된 3중블록 공중합체의 분자량을 비교한 결과, 완전한 구조의 3중블록 공중합체를 얻었음을 확인할 수 있었다.

<37> 한편, pH 민감성을 나타내는지 확인하기 위해서, 다음의 실시예와 같은 실험을 하였다. 온도에 pH를 변화시키면서 졸-겔 전이 거동의 변화를 측정하였다.

<38> 실시예

<39> 상기 반응을 통하여 얻어진 3중블록 공중합체를 pH 8.6, 8.4, 8.2, 8.0, 7.8, 7.6, 7.4, 7.2을 나타내는 버퍼용액에 농도 15wt%, 10wt%로 각각 녹였다.

<40> 버퍼용액은 1°C씩 올리면서 10분동안 온도가 일정해져서 평형상태를 이루도록 한 후에, 각각을 기울여 보아서 졸-겔 전이거동을 측정하였다. 그 결과, 도1에서와 같은 그래프를 얻을 수 있었다.

<41> 도면에서, "A"가 나타내는 것은 pH의 변화이고, "B"가 나타내는 것은 온도의 변화이다. pH가 8.6에서 낮아짐에 따라서, pH7.9 이상에서 온도의 변화에 따라 겔화가 진행되지 않고, 그 이하에서만 겔화가 나타나는 것을 볼 수 있다. 또한, 농도와 pH에 따라서 겔화가 진행 되어지는 온도 범위가 변화하는 것을 볼 수 있다.

<42>

이러한 현상은, 염기성에서는 이온화가 되어지고, 그 아래의 pH 범위에서는 이온화되지 않는 켈폰아마이드의 특성으로 인한 것이다. 염기성에서는 소수성 특성을 나타내는 폴리카프로락톤/폴리락타이드-켈폰아마이드에서 켈폰아마이드가 이온화되어, 소수성을 나타내는 고분자의 길이가 짧아짐으로 인해, 겔화가 이루어질 수 없도록 하는 것이고, 그 아래의 pH에서는 켈폰아마이드의 이온화되지 않는 특성으로 인해, 소수성에 참여함으로써 겔화가 이루어질 수 있는 것이다. 이러한 켈폰아마이드의 특성이 잘 알려져 있는 온도민감성을 나타내는 생분해성 고분자에 도입됨으로써 온도민감성 뿐 아니라 pH 민감성을 나타내도록 한다.

【발명의 효과】

<43>

이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면, 온도 뿐만 아니라 pH에 민감한 졸-겔 전이 거동을 보임으로써, 온도민감성 공중합체의 단점을 보완할 뿐 아니라 의료용, 약물전달 분야에서 다양한 용도로 활용될 수 있으며, 또한 단순한 온도민감성 공중합체와 달리 적절한 온도와 pH에서 보다 단단한 형태의 하이드로겔을 형성함으로써, 약물 담지와 방출, 그리고 체내에서의 안정성 문제까지 동시에 해결할 수 있어, 관련 분야에의 이용 및 응용이 기대된다 하겠다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

폴리에틸렌글리콜과 생분해성 고분자의 공중합물을, 카르복실기를 갖는 설펜아마이드 유도체와 커플링시켜 얻어지는 것을 특징으로 하는 pH 및 온도 민감성 하이드로겔

【청구항 2】

제1항에 있어서,

상기 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤 혹은 이들의 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 pH 및 온도 민감성 하이드로겔

【청구항 3】

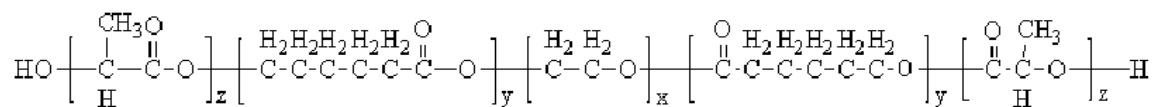
제1항에 있어서,

상기 설펜아마이드 유도체로는 설파메티졸 (sulfamethisole), 설파메타진 (sulfamethazine), 설파세트아마이드 (sulfasetamide), 설피소미딘 (sulfisomidine), 설파페나졸 (sulfafenazole), 설파메톡사졸 (sulfamethoxazole), 설파다디아진 (sulfadiazine), 설파메톡시다디아진 (sulfamethoxydiazine), 설파메톡시피리다진 (sulfamethoxypyridazine), 설파독신 (sulfadoxine), 설파피리딘 (sulfapyridine), 설파벤즈아마이드 (sulfabenzamide), 설피콕사졸 (sulfisoxazole) 중에서 선택된 설펜아마이드 혹은 이들의 설펜아마이드 유도체인 것을 특징으로 하는 pH 및 온도 민감성 하이드로겔

【청구항 4】

하기 화학식1로 표시되는 3중블록 공중합체

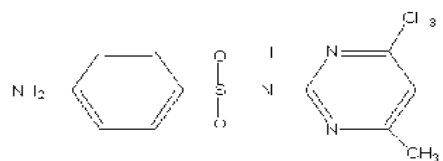
화학식 1



【청구항 5】

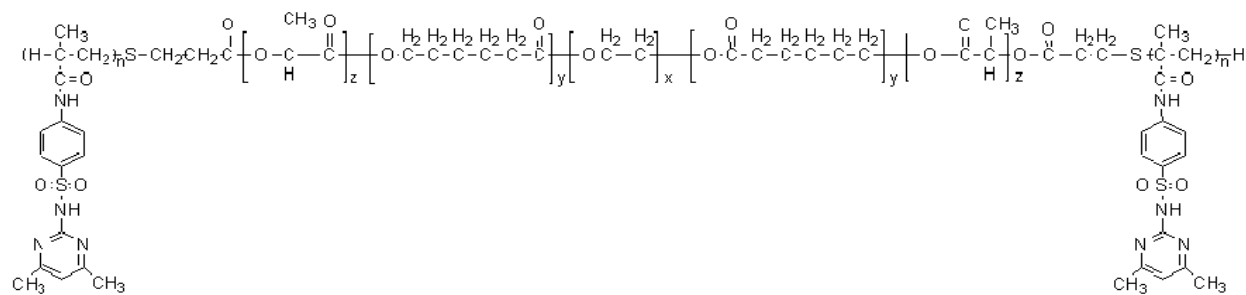
하기 화학식2로 표시되는 셀폰아마이드 유도체 또는 이를 이용한 셀폰아마이드 올리고머

화학식 2



【청구항 6】

하기 화학식3으로 표시되는 2중블록 또는 3중블록 공중합체



【도면】

【도 1】

